

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **09048737 A**

(43) Date of publication of application: **18.02.1997**

(51) Int. Cl. **A61K 38/00**
A61K 31/71, A61K 47/40

(21) Application number: **08132348**
(22) Date of filing: **27.05.1996**
(30) Priority: **26.05.1995 JP 07128640**
26.05.1995 JP 07128841

(71) Applicant: **SANDO YAKUHIN KK**
(72) Inventor: **FUYUMURO TAKASHI**
OCHIAI KIYOSHI
NOMICHI SUISEI

(54) CYCLODEXTRIN COMPOSITION

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a soluble cyclodextrin composition having low hemolysis.

SOLUTION: This cyclodextrin composition contains cyclodextrins, β -cyclodextrin derivative or glucosyl- α -cyclodextrin and/or maltosyl- α -cyclodextrin. A blend ratio of cyclosporine, etc., to β -cyclodextrin derivative is 0.1:99.9 to 90:10, preferably 1:99 to 20:80 and

a blend ratio of cyclosporine, etc., to a cyclodextrin derivative is 0.1:99.9 to 90:10, preferably 1:99 to 50:50. The composition containing the β -cyclodextrin derivative is especially preferably used as an oral agent and the composition containing the α -cyclodextrin derivative is especially preferably used as inhalation, instillation and nasal drop. The composition exhibits usefulness to suppression of rejection symptoms in transplantation of organs, autoimmune diseases and inflammatory state, rheumatism, respiratory diseases, helminthic action, decalcant action, etc.

COPYRIGHT: (C)1997,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-48737

(43) 公開日 平成9年(1997)2月18日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	片内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 38/00	A B C		A 6 1 K 37/02	A B C
31/71	A B E		31/71	A B E
47/40			47/40	E
				G

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願平8-132348	(71) 出願人	392017554 サンド薬品株式会社 東京都港区西麻布4丁目17番30号
(22) 出願日	平成8年(1996)5月27日	(72) 発明者	冬室 孝 茨城県つくば市千現2丁目4番6号 パス トラル千現501号
(31) 優先権主張番号	特願平7-128640	(72) 発明者	落合 清 茨城県つくば市千現2丁目4番6号 パス トラル千現203号
(32) 優先日	平7(1995)5月26日	(72) 発明者	野路 翠星 東京都世田谷区北烏山1丁目29番7号
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 川口 義雄 (外2名)
(31) 優先権主張番号	特願平7-128641		
(32) 優先日	平7(1995)5月26日		
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

(54) 【発明の名称】 サイクロデキストリン組成物

(57) 【要約】

【目的】 可溶性シクロスポリン類組成物を提供する。
また、溶血性が低くかつ可溶性のシクロスポリン組成物を提供する。

【構成】 シクロスポリン類またはマクロライド系化合物とβ-サイクロデキストリン誘導体とを含む組成物。
シクロスポリン類またはマクロライド系化合物とグルコシル-α-サイクロデキストリンおよび/またはマルトシル-α-サイクロデキストリンとを含む組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 シクロスポリン類と、 β -サイクロデキストリン誘導体またはグルコシル- α -サイクロデキストリンおよび／またはマルトシル- α -サイクロデキストリンとを含む組成物。

【請求項2】 シクロスポリン類と β -サイクロデキストリン誘導体とを含む組成物。

【請求項3】 シクロスポリン類とグルコシル- α -サイクロデキストリンおよび／またはマルトシル- α -サイクロデキストリンとを含む組成物。

【請求項4】 マクロライド系化合物と、 β -サイクロデキストリン誘導体またはグルコシル- α -サイクロデキストリンおよび／またはマルトシル- α -サイクロデキストリンとを含む組成物。

【請求項5】 β -サイクロデキストリン誘導体がメチル- β -サイクロデキストリンまたはジメチル- β -サイクロデキストリンである請求項1、2または4の組成物。

【請求項6】 β -サイクロデキストリン誘導体がジメチル- β -サイクロデキストリンである請求項5の組成物。

【請求項7】 シクロスポリン類がシクロスポリンAである請求項1、2、3、5または6の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はシクロスポリンまたはマクロライド系化合物（以下シクロスポリン等ということがある）の組成物に関する。特に可溶性シクロスポリン組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】シクロスポリン類とは、医薬活性を有する既知の一群の環状ウンデカペプチドを指す。例えば、サンディミュン（SANDIMMUN）という商標で市販されている化合物（シクロスポリンA）の他に、ジヒドロシクロスポリンDおよびシクロスポリンG、2-(O-2-Hydroxyethyl-D-serine)-Cyclosporin A、(S'-keto-Bmt1)-(Val2)-Cyclosporin等、多くの化合物が知られている（特開平2-17127号公報参照）。この中でも、シクロスポリンAは、臓器移植における拒否反応の抑制および移植片対宿主病の抑制の用途において、現在臨床で広く使用されている。

【0003】また、様々な自己免疫疾患および炎症状態、特に自己免疫要素を含む病因を伴う炎症状態、例えば乾癬、関節炎（例、リウマチ様関節炎、進行性変延関節炎および変形性関節炎）、リウマチ疾患および呼吸器系疾患（例、喘息）に対する有用性が臨床で確認されている。

【0004】さらに、マラリア、コクシジオイデス症および住血虫症に対する作用、駆虫特に抗原生動物作用、

脱毛症に対する作用、多薬品耐性腫瘍に対する作用が確認されている。

【0005】一方、マクロライドは大環ラク톤で、環の員数が12またはそれ以上の化合物の総称である。ラクタム系マクロライドは、ラクトン（エステル）結合に加えて環内にラクタム（アミド）結合を有する興味深い化合物であり、これには、ラバマイシン、アスコマイシン、FK-506など *Streptomyces* 属の微生物が産生するラクタム系マクロライドやその誘導体や類似体が豊富に存在する。これらラクタム系マクロライドは特異な薬理学的特性を有するとされており、特に免疫抑制及び抗炎症作用が注目されている。

【0006】ラバマイシンは免疫抑制作用のあるラクタム系マクロライドで、*Streptomyces hygroscopicus* により産生される。ラバマイシンの構造はKessler, H. 等により1993年に明らかになった（Hely, Chim. Acta: 76: 117）。ラバマイシンの誘導体として、国際公開第94/09010号パンフレットに公開されている40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycinなどの40-O-alkylated誘導体など多くの種類が合成されている。ラバマイシンとその構造類似化合物および誘導体はラバマイシン類と総称される。

【0007】アスコマイシン類は異なるクラスのラクタム系マクロライドで、代表的な化合物としてはFK-506、アスコマイシンが存在する。これらの多くが強力な免疫抑制および抗炎症作用を有する。FK-506はMerck Index, 11版（1989）のAppendixにA5項目としてその構造式が記載されている。アスコマイシンは米国特許第3,244,592号明細書に記載されている。アスコマイシンとFK-506は、ヨーロッパ特許出願公開第427680号明細書に公開されている33-epi-chloro-33-desoxy-ascomycinなどのハロゲン化誘導体など、多くの誘導体が合成されている。アスコマイシン、FK-506およびこれらの構造類似化合物や誘導体はアスコマイシン類と総称される。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】シクロスポリンもしくはマクロライド系化合物の水に対する溶解度は極めて低いので現在は通常エタノールを含む油性溶液製剤として調製されている。

【0009】このような製剤は水との接触によりシクロスポリン等の結晶を析出しやすく、経口剤、粘膜適用剤には好ましい組成ではなかった。

【0010】また、注射剤中には可溶化剤として界面活性剤、すなわちポリオキシエチレンヒマシ油誘導体を配合してシクロスポリン等の析出を防止している。しかしながらポリオキシエチレンヒマシ油誘導体はショック等

の重篤な過敏反応を引き起こすことがあるので安全上必ずしも好ましいものではない。

【0011】したがって治療上有効量のシクロスポリン等を含みかつ界面活性剤等を使用しなくても十分に可溶性の組成物が望まれていた。

【0012】従来の技術においては α -サイクロデキストリンがシクロスポリン類の溶解性改善に有効であることが知られているが、この用途において β -サイクロデキストリン類の効果は認められていなかった。

【0013】また、特開昭64-85921号公報には、シクロスポリンと α -サイクロデキストリンおよび/またはその誘導体とからなる製剤が開示されている。

【0014】しかしながら、 α -サイクロデキストリンは溶血性が比較的高く外用、特に粘膜には適用できない。したがって溶血性が低くかつ可溶性のシクロスポリン組成物が望まれていた。

【0015】

【課題を解決するための手段】本願発明者等は、特開昭64-85951号公報の教示に反して、 β -サイクロデキストリン類とシクロスポリン等の混合により、シクロスポリン等の水に対する溶解性は劇的に増加し、この効果は α -サイクロデキストリンとシクロスポリンの混合物で知られている効果と比較して極めて優れていることを確認した。すなわち、本発明はシクロスポリン等と β -サイクロデキストリン誘導体を含む組成物を提供する。

【0016】また、本発明者等は特定の α -サイクロデキストリン誘導体は溶血性が比較的低くかつシクロスポリン類の水に対する溶解性を顕著に向上させることも見出した。すなわち、本発明はシクロスポリン類とグルコシル- α -サイクロデキストリンおよび/またはマルトシル- α -サイクロデキストリン（以下 α -サイクロデキストリン誘導体ということがある）を含む組成物を提供する。

【0017】本発明で使用するシクロスポリン類としては前述のシクロスポリンAが好ましい。

【0018】また、本発明はマクロライド系化合物と、 β -サイクロデキストリン誘導体またはグルコシル- α -サイクロデキストリンおよび/またはマルトシル- α -サイクロデキストリンを含む組成物も提供する。

【0019】本発明で使用する β -サイクロデキストリン誘導体の例としてはメチル- β -サイクロデキストリン、ジメチル- β -サイクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- β -サイクロデキストリン、グルコシル- β -サイクロデキストリン、マルトシル- β -サイクロデキストリン、スルホン化- β -サイクロデキストリン、スルホン化アルキルエーテル- β -サイクロデキストリン（例えばC₁₂、アルキル）等が挙げられ、メチル- β -サイクロデキストリンおよびジメチル- β -サイクロデキ

ストリンが特に好ましい。また、これらの化合物にさらなる置換基を導入した β -サイクロデキストリン類も本発明に使用し得る。

【0020】本発明組成物は、粉末状のシクロスポリンと β -サイクロデキストリン誘導体またはグルコシル- α -サイクロデキストリンおよび/またはマルトシル- α -サイクロデキストリンとを適量の水、または水とアルコール類の混合液等の適当な溶媒を加えて混練することによって製造することができるほか、スプレードライ、凍結乾燥法等で製造することもできる。

【0021】本発明組成物は、粉末剤、顆粒剤、錠剤、注射剤、坐剤、液剤、吸入剤、ドライシロップ剤およびカプセル剤等の当業界で公知のいかなる製剤形態にも製剤化し得る。

【0022】シクロスポリン等と β -サイクロデキストリン誘導体との配合比は0.1:99.9~90:10、好ましくは0.5:99.5~50:50、さらに好ましくは1:99~20:80の範囲である。

【0023】シクロスポリン等と α -サイクロデキストリン誘導体との配合比は0.1:99.9~90:10、好ましくは0.5:99.5~70:30、さらに好ましくは1:99~50:50の範囲である。

【0024】本発明組成物中には上記成分の他に、一般的に医薬品製剤に添加されている賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、等張化剤、pH調節剤、保存剤、保湿剤および着色剤等も適宜配合し得る。

【0025】本発明組成物は従来シクロスポリンまたはマクロライド系化合物が適用されている全ての疾患に適応し得る。

【0026】 β -サイクロデキストリン誘導体を含む本発明組成物は経口、静脈内注射、皮下注射、点滴、点眼、局所塗布、吸入等の方法で投与し得るが、特に経口が好ましい。

【0027】本発明組成物を使用すると、従来知られているいかなるシクロスポリン製剤よりも活性成分の体内への吸収が向上するので、従来の製剤に較べて活性成分の投与量を減じることが期待できる（約40~約80%）。

【0028】また、 α -サイクロデキストリン誘導体を含む本発明組成物は経口、静脈内注射、皮下注射、点滴、吸入、点眼、点鼻、局所塗布等の方法で投与し得るが、特に吸入、点眼、点鼻が好ましい。

【0029】本発明組成物は可溶性でありかつ溶血性が低いという特徴を有しているため、従来知られているシクロスポリン/ α -サイクロデキストリンでは不可能であった吸入あるいは点鼻での投与が可能である。

【0030】治療上投与される活性成分または製剤の適切な量は、投与条件、投与間隔、活性成分の放出率などの種々の因子によって決定される。例えば、治療上有効な血中濃度を維持するために必要な製剤中の活性成分

量、あるいは活性成分の放出率は既知の *in-vitro*、*in-vivo* 実験の結果より決定される。

【0031】移植患者に対する経口維持用量は一日約3～約10mg（力値）/kgであり、25～100mgのシクロスポリンを含有するカプセルによって投与される。

【0032】本発明の分子間相互作用の機構の十分な解明は未だなされていないが、本発明の組合せにおいて、薬物は、サイクロデキストリン類と何らかの結合状態を*

*有しているものと考えられている。

【0033】

【実施例】以下実施例を用いて本発明をさらに詳しく説明する。

【0034】参考例1

各種サイクロデキストリンのシクロスポリン等の可溶化効果を表1に示す。

【0035】

【表1】

	Water	57% ジメチル-β-サイクロデキストリン	
	溶解度(mM)	溶解度(mM)	溶解度比*
シクロスポリンA	0.0400	22.86	571.5
2-(o-2-Hydroxyethyl-D-serine)-Cyclosporin A	0.0115	2.55	222
(S'-keto-Bmt1)-(Val2)-Cyclosporin	0.0082	0.86	106
33-epi-chloro-33desoxy-ascomycin	0.0004	2.28	6162

*主薬の水（20℃）への溶解度を1とした。

【0036】参考例2

ジメチル-β-サイクロデキストリンとα-サイクロデキストリンのシクロスポリンAに対する37℃での可溶化効果の比較を図1に示す。また、ジメチル-β-サイクロデキストリンの2-(O-2-Hydroxyethyl-D-serine)-Cyclosporin A、(S'-keto-Bmt1)-(Val2)-Cyclosporin、33-epi-chloro-33-desoxy-ascomycinに対する37℃での可溶化効果をそれぞれ図2、図3、図4に示す。

【0037】実施例1

下記のようにシクロスポリンAとサイクロデキストリン類を含むカプセル剤を製造した。

【0038】シクロスポリンA 0.3gとジメチル-β-サイクロデキストリン 11.7gとを10分間混合し、水12mlを加えて3時間混練した。得られた混練物を40℃で2時間乾燥し、減圧下24時間さらに乾燥した。その後、60メッシュの篩で篩別し、粉末剤（剤1）を製造した。

【0039】実施例2

水/エタノール=1/1の混合溶媒12mlを水12mlの代りに用いた以外実施例1の方法を繰り返して剤2を製造した。

【0040】前述の実施例において、シクロスポリンAを、40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin、または33-epi-chloro-33-desoxy-ascomycin等に換えることも可能である。この場合、著しい溶解性の向上が認められた。

【0041】比較例1

ジメチル-β-サイクロデキストリンの代りにα-サイクロデキストリンを用いた以外実施例1の方法を繰り返して剤3を製造した。

【0042】試験1（インビトロテスト）

剤1～3を0号ハードゼラチンカプセルに540mg充填し、カプセル製剤とした。これらをバドル法において日局1液（pH=1.2）で、37℃、100rpmで溶出試験（溶出液量500ml）を行い、HPLC法を用いて定量した。結果を図5に示す。

【0043】図5から明らかな通り本発明組成物を含有するカプセル剤はα-サイクロデキストリンを使用した比較例1のカプセル剤に比較して溶出性に優れる。

【0044】試験2（インビボテスト）

剤1を0号ハードゼラチンカプセルに充填したもの、およびサンディミュンカプセル（商標、サンド薬品製）を雄ビーグル犬（生後7ヶ月）に、24時間の断食後、投与する薬物量が同量になるように経口投与し、投与直前、投与後0.5、1、2、4、6、8、24時間後のシクロスポリンの血中濃度をHPLCにより測定した。結果を図6に示す。

【0045】図6から明らかな通り本発明組成物を含有するカプセル剤を使用するとサンディミュンカプセル（商標）を使用したときに比較してシクロスポリンの血中濃度が高い。

【0046】製剤例1（錠剤）

シクロスポリンA 75gとジメチル-β-サイクロデキストリン 1500gとを混合し、精製水 350mlとメチルセルロース 30gを加えて練合した。これを押し出し造粒機で造粒し、乾燥後、整粒を行った。これにトウモロコシデンプン 90gおよびカルボキシメチルセルロース 70gを加えて混合した。さらにステアリン酸マグネシウム 8gを混合し、この混合物を打錠して錠剤を得た。

【0047】製剤例2（顆粒剤）

シクロスポリンA 75gとジメチル-β-サイクロデキストリン 1500gとを混合し、精製水 350mlとメチルセルロース 30gを加えて練合した。これを押し出

し造粒機で造粒し、乾燥後、整粒を行った。さらに篩過を行い、顆粒剤を得た。

【0048】製剤例3（液剤）

シクロスポリンA 10 gとジメチル-β-サイクロデキストリン300 gとを精製水1 lに溶解し、さらにパラオキシ安息香酸メチル2 gとパラオキシ安息香酸プロピル0.2 gを加えて液剤を得た。

【0049】参考例3

各種サイクロデキストリンの溶血性を図7に示す。 *

	Water	40% グルコシル-α-サイクロデキストリン	40% マルトシル-α-サイクロデキストリン
	溶解度(mM)	溶解度(mM)	溶解度(mM)
シクロスポリンA	0.040	5.110	3.110
2-(o-2-Hydroxyethyl-D-asparagine)-Cyclosporin A	0.011	0.971	0.967
(S'-keto-Bet1)-(Val2)-Cyclosporin	0.008	0.096	0.045

*主薬の水(20℃)への溶解度を1とした。

【0053】実施例3

下記のようにシクロスポリンAとサイクロデキストリン類を含むカプセル剤を製造した。

【0054】シクロスポリンA 0.6 gとグルコシル-α-サイクロデキストリン11.4 gとを10分間混合し、水12 mlを加えて3時間混練した。得られた混練物を40℃で2時間乾燥し、減圧下24時間さらに乾燥した。その後、60メッシュの篩で篩別し、0号ハードゼラチンカプセルに充填し、カプセル製剤(剤4)を製造した。

【0055】この実施例において、シクロスポリンAを、40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin、または33-epi-chloro-33-desoxy-ascomycin等に換えることも可能である。

【0056】比較例2

グルコシル-α-サイクロデキストリンの代りにα-サイクロデキストリンを用いた以外実施例3の方法を繰り返して剤5を製造した。

【0057】試験3（インビボテスト）

剤4および剤5を雄ビーグル犬（生後7ヶ月）に、24時間の絶食後、投与する薬物量が同量となるように経口投与し、投与直前、投与後0.5、1、2、4、6、8、24時間後のシクロスポリンの血中濃度をHPLCにより測定した。結果を図11に示す。

【0058】図11から明らかな通り本発明組成物を含むカプセル剤を使用するとα-サイクロデキストリンを使用した比較例2のカプセル剤を使用したときに比較してシクロスポリンの血中濃度が高い。

【0059】製剤例4（錠剤）

シクロスポリンA 75 gとグルコシル-α-サイクロデキストリン1500 gとを混合し、精製水350 mlとメチルセルロース30 gを加えて練合した。これを押し出し造粒機で造粒し、乾燥後、整粒を行った。これにトウモロコシデンプン90 gおよびカルボキシメチルセル

*【0050】参考例4

シクロスポリン飽和濃度下におけるサイクロデキストリン類の溶血性を図8～10に示す。

【0051】参考例5

各種サイクロデキストリンのシクロスポリンA等の可溶化効果を表2に示す。

【0052】

【表2】

ローズ70 gを加えて混合した。これにステアリン酸マグネシウム8 gを混合し、この混合物を打錠して錠剤を得た。

【0060】製剤例5（顆粒剤）

シクロスポリンA 75 gとグルコシル-α-サイクロデキストリン1500 gとを混合し、精製水350 mlとメチルセルロース30 gを加えて練合した。これを押し出し造粒機で造粒し、乾燥後、整粒を行った。更に篩過を行い、顆粒剤を得た。

【0061】製剤例6（吸入剤）

シクロスポリンA 25 gとグルコシル-α-サイクロデキストリン75 gとを精製水/イソプロピルアルコール=1/1の混合溶媒10 lに溶解させ、スプレードライヤーによって噴霧乾燥し、微粒子化を行った。これをハードゼラチンカプセルに充填し、粉末吸入剤を得た。

【0062】製剤例7（点眼剤）

シクロスポリンA 24 mg、グルコシル-α-サイクロデキストリン10 g、リン酸二水素ナトリウム0.56 g、リン酸一水素ナトリウム0.28 gおよび塩化ベンザルコニウム10 mgを滅菌精製水100 mlに溶解した。これに塩化ナトリウムを加えて等張化し、点眼剤を得た。

【0063】製剤例8（点鼻液）

シクロスポリンA 24 mg、グルコシル-α-サイクロデキストリン10 g、リン酸二水素ナトリウム0.56 g、リン酸一水素ナトリウム0.28 gおよび塩化ベンザルコニウム10 mgを滅菌精製水100 mlに溶解した。これにグリセリンを加えて等張化し、点鼻液を得た。

【図面の簡単な説明】

【図1】ジメチル-β-サイクロデキストリンとα-サイクロデキストリンのシクロスポリンAに対する37℃での可溶化効果のグラフである。サイクロデキストリンと過剰量のシクロスポリンとを10 mlの水に加え、37℃で3時間攪拌した。その後、遠心分離を行い、上清

をHPLCにより分析した。

【図2】ジメチル-β-サイクロデキストリンの2-(O-2-hydroxyethyl-D-serine)-Cyclosporin Aに対する37℃での可溶化効果のグラフである。サイクロデキストリンと過剰量のシクロスポリンとを10mlの水に加え、37℃で3時間攪拌した。その後、遠心分離を行い、上清をHPLCにより分析した。

【図3】ジメチル-β-サイクロデキストリンの(S'-keto-Bmt1)-(Val2)-Cyclosporin Aに対する37℃での可溶化効果のグラフである。サイクロデキストリンと過剰量のシクロスポリンとを10mlの水に加え、37℃で3時間攪拌した。その後、遠心分離を行い、上清をHPLCにより分析した。

【図4】ジメチル-β-サイクロデキストリンの33-epi-chloro-33-desoxy-ascomycinに対する37℃での可溶化効果のグラフである。サイクロデキストリンと過剰量のアスコマイシンとを10mlの水に加え、37℃で3時間攪拌した。その後、遠心分離を行い、上清をHPLCにより分析した。

【図5】各種組成物を含有するカプセル剤のインビトロにおける溶出試験のグラフである。

【図6】各種カプセル剤投与後の経過時間に対するシクロスポリンの血中濃度のグラフである。

【図7】各種サイクロデキストリン/シクロスポリンA水溶液の溶血性を示すグラフである。サイクロデキストリンを5mlの0.85%食塩水に溶解し、0.05mlのウサギ血液を加え、37℃で30分間インキュベートし、遠心分離(5分)後、上清の540nmにおける吸光度を測定した。0.1%食塩水により100%溶血*30

*を算出した。

【図8】シクロスポリン飽和濃度下におけるサイクロデキストリン類の溶血性を示すグラフである。サイクロデキストリンを5mlの0.85%食塩水に溶解し、シクロスポリンを飽和になるように加え、その後試験溶液に0.05mlのウサギ血液を加え、37℃で30分間インキュベートし、遠心分離(5分)後、上清の540nmにおける吸光度を測定した。0.1%食塩水により100%溶血を算出した。

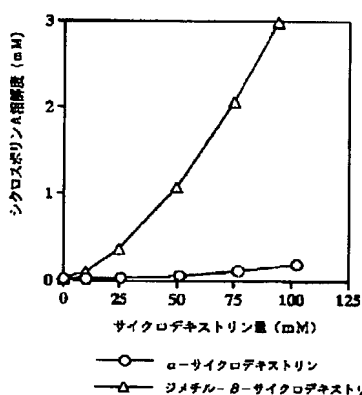
【図9】2-(O-2-Hydroxyethyl-D-serine)-Cyclosporin A飽和濃度下におけるサイクロデキストリン類の溶血性を示すグラフである。サイクロデキストリンを5mlの0.85%食塩水に溶解し、シクロスポリンを飽和になるように加え、その後試験溶液に0.05mlのウサギ血液を加え、37℃で30分間インキュベートし、遠心分離(5分)後、上清の540nmにおける吸光度を測定した。0.1%食塩水により100%溶血を算出した。

【図10】(S'-keto-Bmt1)-(Val2)-Cyclosporin A飽和濃度下におけるサイクロデキストリン類の溶血性を示すグラフである。サイクロデキストリンを5mlの0.85%食塩水に溶解し、シクロスポリンを飽和になるように加え、その後試験溶液に0.05mlのウサギ血液を加え、37℃で30分間インキュベートし、遠心分離(5分)後、上清の540nmにおける吸光度を測定した。0.1%食塩水により100%溶血を算出した。

【図11】種々のカプセル剤を投与後のシクロスポリン血中動態を示すグラフである。

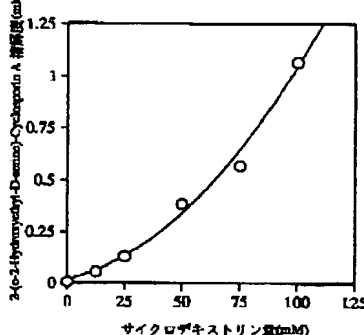
【図1】

シクロスポリンAの溶解度に及ぼすα-サイクロデキストリンとジメチル-β-サイクロデキストリンの効果 (37℃)



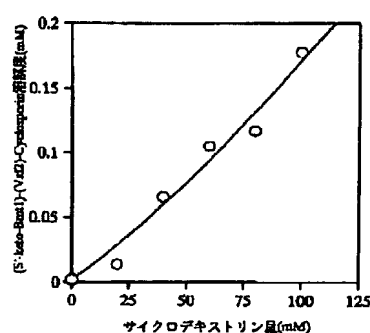
【図2】

2-(O-2-Hydroxyethyl-D-serine)-Cyclosporin Aに及ぼすジメチル-β-サイクロデキストリンの効果 (37℃)

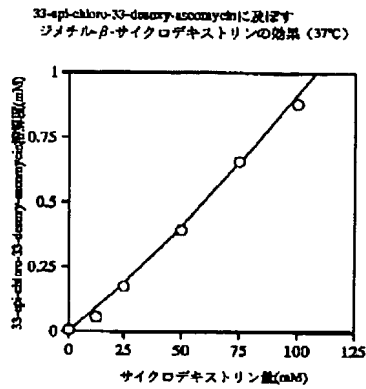


【図3】

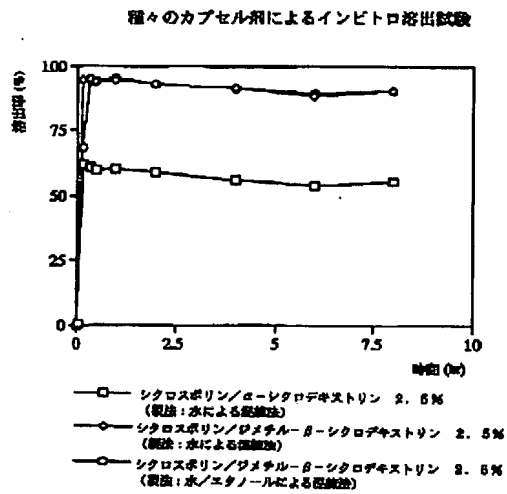
(S'-keto-Bmt1)-(Val2)-Cyclosporin Aに及ぼすジメチル-β-サイクロデキストリンの効果 (37℃)



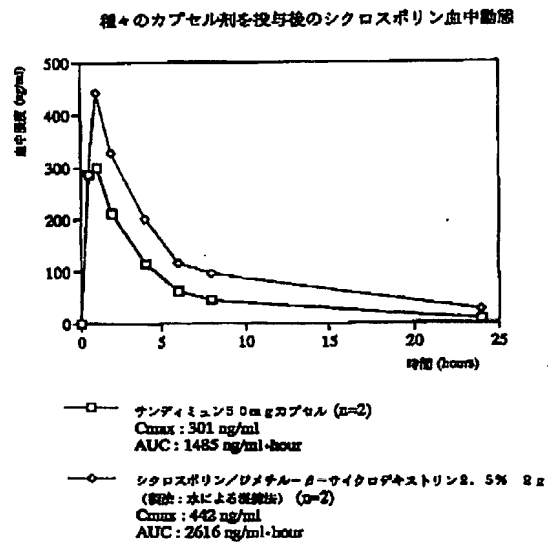
【図4】



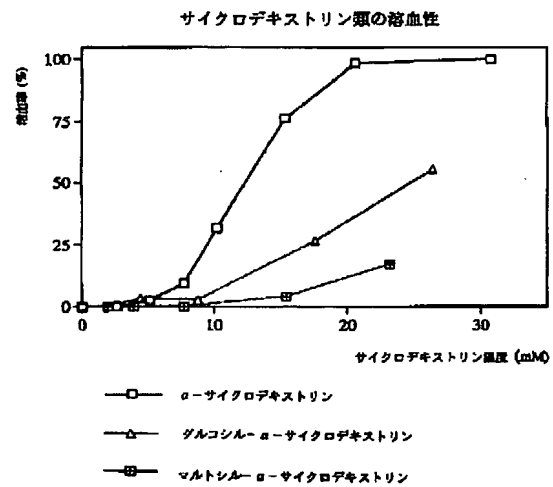
【図5】



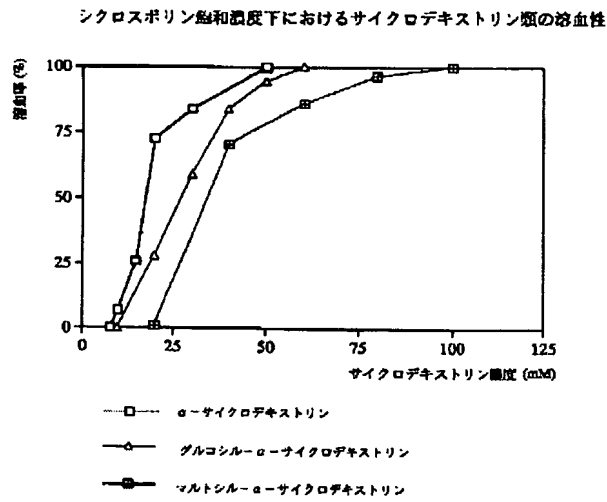
【図6】



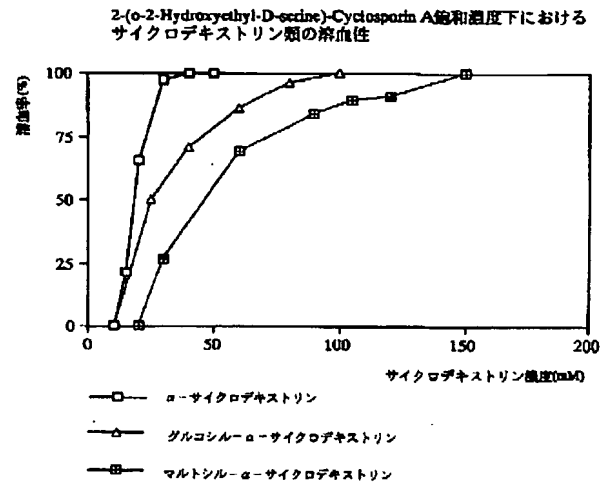
【図7】



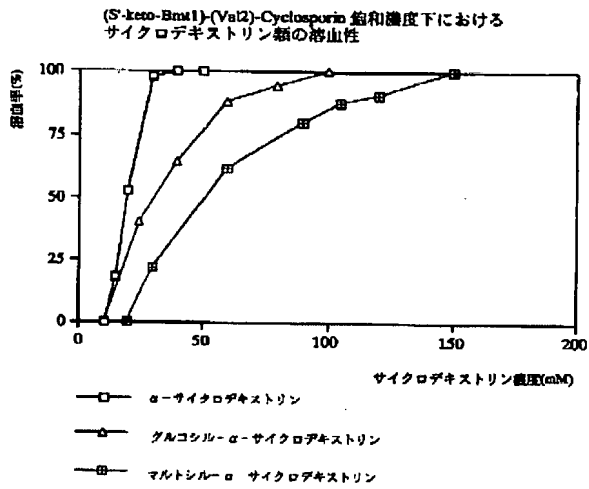
【図8】



【図9】



【図10】



【図11】

